

Ocena rozprawy doktorskiej w dyscyplinie nauki medyczne

**mgr Monika Wardas**

**Tytuł pracy: „Dynamika zmian nasilenia depresji i lęku podczas chemioterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego i jej psychospołeczne i kliniczne uwarunkowanie.”**

napisana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Krystyny de Walden-Gałuszko

### **Wstęp**

Depresja i lęk to dwa kluczowe objawy powodujące cierpienie osób z chorobą nowotworową, nadal niewystarczająco poznane i łagodzone. Ponadto farmakoterapia zarówno depresji i lęków wiąże się z ryzykiem licznych potencjalnie istotnych klinicznie/poważnych interakcji z lekami stosowanymi w terapii nowotworów, jak również innych współistniejących chorób w tej populacji pacjentów – w przeważającej liczbie osób starszych. Rak jelita grubego należy do najczęstszych nowotworów złośliwych. Liczba nowych zachorowań w Polsce wzrasta w ostatnich latach i obecnie rocznie sięga 19000 osób. W Europie jest drugim u kobiet i trzecim u mężczyzn co do częstości występowania nowotworem. Stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Podjęte badania w tej grupie chorych należy uznać za bardzo pożądane.

Badanie przeprowadzone przez p. mgr Wardas obejmowało grupę chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego w stadium znacznego zaawansowania, kiedy konieczne jest wdrożenie leczenia poczynając pod chemioterapii indukcyjnej. Byli to chorzy, u których w ostatnim czasie postawiono diagnozę, wdrożono plan leczenia i których następnie poddano wielomiesięcznej chemioterapii. Chorobie – nowotworowi złośliwemu jelita grubego w zaawansowanym stadium, jak również leczeniu przeciwnowotworowemu towarzyszy wiele trudnych do łagodzenia objawów, które występują z różnym nasileniem i podlegają zaostrzeniu lub łagodzeniu na przestrzeni czasu. W omawianej pracy Doktorantka analizowała dynamikę zmian nasilenia depresji i lęku (zmienne zależne) w zależności od płci, wieku, wykształcenia, czasu trwania choroby, objawów fizycznych, rodzaju chemioterapii, akceptacji choroby oraz stylu radzenia sobie z chorobą (zmienne niezależne).

### **Ocena merytoryczna pracy**

Do badania włączono 120 pacjentów z rakiem jelita grubego, u których podejmowano chemioterapię indukcyjną. Odsetek pacjentów, u których przerwano badanie był wysoki; ostatecznie całą obserwację ukończyło 80 osób. Zastanawiający jest fakt długiego okresu oczekiwania części pacjentów na wdrożenie leczenia (62,5% oczekiwało na pierwszy kurs chemioterapii od 4-12 miesięcy).

W ocenie lęku i depresji wykorzystano Zmodyfikowaną Szpitalną Skalę Leku i Depresji (HADS-M) oraz Inwentarz Depresji Becka II (BDI-II). Do oceny objawów fizycznych oraz akceptacji choroby i stylu radzenia sobie z chorobą posłużyły (odpowiednio): Rotterdamska Lista Objawów (RSCL), Skala Przystosowania Psychicznego do Choroby Nowotworowej Mini-MAC oraz Skala Akceptacji Choroby (AIS). Narzędzia badawcze zostały dobrane w sposób

prawidłowy. Badanie wykazało podobny poziom lęku oraz depresji przed włączeniem chemioterapii u kobiet i mężczyzn oraz (w odróżnieniu od mężczyzn) znaczący wzrost nasilenia obu objawów w trakcie i po zakończeniu badania w przypadku kobiet; nasilenie obu objawów przyjęło w ostatniej ocenie wartości wyższe w przypadku kobiet w porównaniu do badanych mężczyzn,

- przed rozpoczęciem chemioterapii poziom depresji był większy w przypadku mężczyzn starszych w ocenie przy użyciu BDI-II; u kobiet zarówno poziom lęku jak i depresji w trakcie i po chemioterapii korelował istotnie z wiekiem chorych, w przypadku mężczyzn zaobserwowano korelację depresji (BDI-II) z wiekiem po 15 tygodniach chemioterapii oraz lęku i depresji (BDI-II) po zakończeniu chemioterapii,
- na poziom lęku i depresji w przedstawionym badaniu nie miały wpływu: wykształcenie i czas trwania choroby ( $\leq$  i  $>$  4 mies.),
- przed chemioterapią uzyskano znamienne wyższy poziom lęku i depresji w przypadku kobiet oraz wyższy poziom depresji (według BDI-II) u mężczyzn zgłaszających bardziej nasilone objawy fizyczne; po zakończeniu chemioterapii poziom lęku i depresji zarówno u kobiet jak i mężczyzn korelował z nasileniem objawów fizycznych,
- w grupie kobiet zwiększył się istotnie poziom lęku i depresji w trakcie leczenia przy zastosowaniu schematu FOLFIRI (w odróżnieniu od programu FOLFOX-4); u mężczyzn nie wykazano różnic w nasileniu lęku i depresji w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii,
- w przypadku kobiet poziom lęku i depresji korelował ze stopniem akceptacji choroby w okresie przed chemioterapią, podczas gdy u mężczyzn we wszystkich trzech okresach (wyższy stopień akceptacji choroby oznaczał niższy poziom lęku),
- dodatkowo wykazano korelację pomiędzy nasileniem lęku i depresji a stylem radzenia sobie z chorobą (m.in. gorsze radzenie sobie z chorobą, styl destrukcyjny wiązał się z wyższym poziomem lęku i depresji zarówno u kobiet jak i mężczyzn w okresie po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej; odwrotnie – korelację dodatnią zaobserwowano w ostatnim badaniu w przypadku stylu konstruktywnego; przed rozpoczęciem leczenia znamienne statystycznie korelacje związane ze stylem radzenia sobie z chorobą wykazano w przypadku kobiet).

Dyskusja zwarta na kolejnych 10 stronach przedstawia analizę uzyskanych wyników z odniesieniem do literatury. Wyniki pracy zostały podsumowane w postaci 9 wniosków.

Wnioski 1., 2. i 9. mają charakter ogólny; podkreślają dynamikę zmian badanych objawów u pacjentów z rakiem jelita grubego w okresie chemioterapii indukcyjnej (wniosek 1. i 2.). Wniosek 9. odnosi się do zastosowania wyników pracy w celu poprawy opieki psychoonkologicznej. Wnioski szczegółowe 3.-8. przedstawiają wpływ wieku, płci, dolegliwości fizycznych stopnia akceptacji choroby i stylu radzenia sobie ze stresem. Zwracam uwagę na błędny zapis we wniosku 7.- wykazano ujemną korelację między nasileniem leku i depresji a stopniem akceptacji choroby, co zostało prawidłowo przedstawione w Wynikach.

### **Ocena metodologiczna pracy**

Praca posiada układ typowy dla oryginalnych opracowań naukowych.

We wstępie zawarto podstawowe informacje dotyczące raka jelita grubego (poczynając od czynników ryzyka i epidemiologii po schematy chemioterapii), reakcji psychicznych na chorobę nowotworową, sposobów radzenia sobie z chorobą nowotworową, szczegółowo omówiono badane objawy- depresję i lęk u chorych na nowotworową oraz zagadnienia

związane z akceptacją choroby u osób z rozpoznaniem raka jelita grubego. Następnie przedstawiono bardzo szczegółowo cele badania, zdefiniowano grupę pacjentów włączonych do badania, omówiono metodę i narzędzia badawcze oraz zastosowane w pracy metody statystyczne. Wyniki przedstawiono szczegółowo na kolejnych 25 stronach, ilustrując kolejne obserwacje czytelnymi wykresami i tabelami. Precyzyjne przedstawienie Wyników i opracowanie statystyczne stanowi mocną stronę omawianej pracy. Pracę kończy poprawnie przeprowadzona Dyskusja, piśmiennictwo obejmujące 187 pozycji oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

**W podsumowaniu:** Pracę oceniam jako wartościową analizę czynników determinujących nasilenie lęku i depresji u chorych z rakiem jelita grubego, którzy podejmują leczenie nowotworu. Doktorantka formułuje ciekawe i ważne wnioski.

Z obowiązku recenzenta pragnę przedstawić kilka uwag, których uwzględnienie przy późniejszym przygotowaniu pracy do publikacji może poprawić jej przekaz:

- charakterystykę grupy i tym samym wprowadzając opis badanej populacji ograniczyłabym do pacjentów z rakiem jelita grubego w okresie leczenia indukcyjnego chemioterapią (czyli dokładnie tej grupy osób, które kwalifikowano do badania) z pominięciem charakterystyki pacjentów w innych okresach choroby,
- proponowałabym bardziej szczegółowe omówienie objawów fizycznych – bardzo interesujące mogłoby okazać się wykazanie objawów najczęstszych i mogących w istotnym stopniu wpływać na nasilenie lęku i depresji,
- w streszczeniu proponuję zamieścić wszystkie Wnioski z przeprowadzonego (w skróconej formie) - w obecnej wersji pracy niektóre moim zdaniem ważne Wnioski zostały pominięte, np. dotyczące podobnego poziomu lęku i depresji u kobiet i mężczyzn przed podjęciem chemioterapii oraz o zaobserwowanym w badaniu wzroście nasilenia tych objawów w dalszych etapach chemioterapii),
- przedstawiono bardzo bogate piśmiennictwo dotyczące przedmiotu badania w języku polskim, proponowałabym rozszerzyć przegląd literatury w bazach anglojęzycznych dla porównania wyników badań w analogicznych populacjach,
- bardzo interesujące wydaje się wskazanie na różnice poziomu lęku i depresji pacjentów poddawanych leczeniu dwoma schematami chemioterapii – może to stanowić wskazówkę odnośnie późniejszych badań z zakresu onkologii i psychoonkologii.

#### **Wniosek końcowy**

W podsumowaniu pragnę podkreślić, że praca p. mgr Moniki Wardas pt. „Dynamika zmian nasilenia depresji i lęku podczas chemioterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego i jej psychospołeczne i kliniczne uwarunkowanie.” stanowi wartościowy i oryginalny projekt badawczy, spełniający wymogi stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie Pani Moniki Wardas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Dr hab.n.med. Aleksandra Kotlińska-Lemieszek